

L3 ANSWER 227 OF 248 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN
 AN 1972:530609 CAPLUS
 DN 77:130609
 TI Compositions for the treatment of degenerative joint diseases
 IN Lauscher, Egon
 PA Opfermann, Johann G. W., und Sohn
 SO Ger. Offen., 10 pp.
 CODEN: GWXXBX
 DT Patent
 LA German

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
	-----	----	-----	-----	-----
PI	DE 2103387	A	19720817	DE 1971-2103387	19710126
	DE 2103387	B2	19810730		
	DE 2103387	C3	19820506		
PRAI	DE 1971-2103387		19710126		

AB The compns. contained **glucosamine**. HCl (I) and an antirheumatic
 diphenylbutazone, **indomethacin**, salicylic acid (II), or
 (dimethylamino)-phenazone. Thus, 10 l. juice contained 30.0 g I, 60.0 g
 II, sorbitol (70%) 5060, EtOH (95%) 500, flavors 50 ml, and H2O up to 10
 l.

51

Int. Cl.:

A 61 k, 27/14

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 30 h, 2/03

10

11

Offenlegungsschrift 2103 387

21

Aktenzeichen: P 21 03 387.4

22

Anmeldetag: 26. Januar 1971

43

Offenlegungstag: 17. August 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Pharmazeutische Präparate zur Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Johann G. W. Opfermann & Sohn, 5070 Bergisch-Gladbach

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Lauscher, Egon, Dr. med., 5300 Bonn

DT 2103387

47 588

Anmelder : JOHANN G.W. OPFERMANN & SOHN

507 Bergisch-Gladbach, Hauptstrasse 1 - 9

Pharmazeutische Präparate zur Behandlung von
degenerativen Gelenkerkrankungen

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate zur Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen. Die pharmazeutischen Präparate gemäß der Erfindung sind dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff

- a) Glukosaminhydrochlorid
 - b) ein oder mehrere Antirheumatika mit unvermeidlichen zytotoxischen und/oder zellfunktionshemmenden Eigenschaften
- in Kombination enthalten, wobei das Molverhältnis zwischen Komponente a) und Komponente b) 1 : 10 bis 10 : 1 beträgt.

Glukosaminhydrochlorid ist bekannt. In der französischen Medizinalpatentschrift Nr. 2573 M sind auch Versuche mit Glukosaminhydrochlorid beschrieben. Gemäss diesen Versuchen kommt dem Glukosaminhydrochlorid eine auffallend geringe Wirkung auf Arthrose zu. Dagegen werden verhältnismäßig günstige Ergebnisse erzielt bei Verwendung von anderen Salzen des Glukosamins.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß pharmazeutische Präparate, die die oben definierte Kombination enthalten, außerordentlich günstige Wirkungen bei der Behandlung von Arthrosis und Arthritis entfalten; insbesondere besitzen die Präparate gemäss der Erfindung die folgenden Eigenschaften:

1. Die Toxizität der Antirheumatika, z.B. Phenylbutazon, wird signifikant verringert.

- 2 -

- 2 -

2. Die Mukopolysaccharidproduktion wird durch solche Kombinationen gesteigert, während die Antirheumatika allein, z.B. Phenylbutazon, die Funktion der Zellen hemmen.
3. Die analgetischen und antiphlogistischen Eigenschaften der in der Kombination enthaltenen Antirheumatika bleiben in vollem Umfang erhalten.
4. Die Progredienz degenerativer Gelenkerkrankungen im Sinne der Arthrosis wird gehemmt.

Dieses überraschende Ergebnis war insbesondere im Hinblick auf die in der französischen Medizinal-Patentschrift 2573 M beschriebenen Versuchsergebnisse nicht zu erwarten.

Ein weiterer erheblicher Vorteil gemäß der Erfindung besteht darin, daß das Glukosaminhydrochlorid leicht herstellbar und im Gegensatz zu anderen Salzen, insbesondere dem Sulfat und dem Hydrojodid nicht hygroskopisch ist. Die leichtere Herstellbarkeit ergibt sich dadurch, daß die anderen insbesondere vorgenannten Salze aus Glukosaminhydrochlorid hergestellt werden müssen, d.h. das Glukosaminhydrochlorid als Ausgangsprodukt dafür verwendet werden muß und naturgemäß ^{für} die Herstellung der anderen Salze ein weiterer Arbeitsgang erforderlich ist. Bei der Herstellung von pharmazeutischen Präparaten gemäß der vorliegenden Erfindung ist es naturgemäß von großem Vorteil, wenn die Komponenten, wie das Glukosaminhydrochlorid, nicht hygroskopisch sind. Es können damit leicht und ohne besondere Vorsorgemaßnahmen lagerfähige Präparate erhalten werden, was bei der bekannten Verwendung anderer Glukosaminsalze nicht möglich ist.

Die hygroskopischen Eigenschaften anderer Glukosaminsalze führen erfahrungsgemäß trotz Abdeckung des Tablettenkerns mit Schellack oder ähnlichen Substanzen zur langsamen Aufnahme von Luftfeuchtigkeit. Dies führt zum Erweichen des Tablettenkerns, was nachfolgend die Sprengung eventuell vorhandener Dragée-decken bewirkt.

- 5 -

- 3 -

Bevorzugt enthalten die pharmazeutischen Präparate gemäß der Erfindung als Komponente b) das Diphenylbutazon, Monophenylbutazon, Oxyphenylbutazon, Indometazin, Pyrazolon und/oder Salicylsäure.

Besonders günstige therapeutische Ergebnisse sind mit Präparaten erhalten worden, die als Einzeldosis 0,1 - 0,5 g der Komponente a) und 0,05 - 0,25 g der Komponente b) enthalten.

Neben den Wirkstoffen gemäß der Erfindung können die pharmazeutischen Präparate in üblicher Weise noch andere Wirkstoffe oder eine oder mehrere pharmazeutische Verdünnungsmittel oder Trägerstoffe für pharmazeutische Zubereitungen enthalten. Als weitere Wirkstoffe eignen sich gemäß der vorliegenden Erfindung insbesondere anorganische Salze, insbesondere Sulfate und/oder Jodide von Erdalkali- und/oder Alkalimetallen. Es können auch Salze, insbesondere Sulfate und/oder Jodhydrate von organischen Basen, insbesondere mit antirheumatischer Wirksamkeit zugefügt werden. Diese Kombination führt zu günstigen pharmakologischen Ergebnissen. Die gemeinsame Verwendung der Komponenten gemäß der Erfindung zusammen mit Salzen ist deshalb bevorzugt. Vorzugsweise werden pro Mol Glukosaminhydrochlorid etwa 0,1 bis 10 Äquivalente bezogen auf den anionischen Bestandteil an Salzen verwendet.

Die pharmazeutischen Präparate gemäß der Erfindung können oral, rektal oder parenteral verabreicht werden. Bevorzugt ist die Verabreichung in oraler Form, wobei die pharmazeutischen Präparate gemäß der Erfindung zweckmäßig als Dragées vorliegen. Wie bereits oben ausgeführt, haben diese Dragées nicht den Nachteil, daß sie hygroskopisch wären.

Je nach der Art der Verabreichung und der zu behandelnden Person wird jede Dosis in der Regel so hoch sein, daß die Komponente a), d.h. das Glukosaminhydrochlorid in der Dosis in einer Menge von 0,1 g bis 0,3 g vorliegt. Die Menge der Komponente b) ergibt sich dann aus dem oben angegebenen Mengenver-

- 4 -

hältnis zwischen Komponente a) und Komponente b). Als Verabreichungsform kommen abgesehen von den oben bereits genannten Dragées beispielsweise auch Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Lösungen in Frage. Vorzugsweise werden die Präparate für diese Zwecke in sogenannten Dosiseinheitenformen verabreicht. Vorzugsweise enthält jede Dosiseinheit etwa 200 bis 750 mg und ganz besonders bevorzugt etwa 200 bis 500 mg.

Der Ausdruck "Dosiseinheit" bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung eine physikalische bestimmte Einheit, die eine Einzelmeng an aktivem Bestandteil in Mischung mit einem pharmazeutischen Verbindungsmittel hierfür oder in Gemeinschaft mit einem pharmazeutischen Träger enthält. Dabei ist die Menge an aktivem Bestandteil derart, daß eine oder mehrere Einheiten normalerweise für eine einzige therapeutische Verabreichung benötigt werden, oder daß im Falle von zerteilbaren Einheiten wie gekerbten Tabletten mindestens ein Teil wie die Hälfte oder ein Viertel der teilbaren Einheit für eine einzelne therapeutische Verabreichung benötigt wird.

Ein Träger, der als Vehikel, Excipiens oder Verdünnungsmittel für den aktiven therapeutischen Bestandteil dient, kann ein fester, halbfester oder flüssiger Stoff sein. Einige Beispiele für Trägerstoffe, die für die pharmazeutischen Präparate gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind Laktose, Dextrose, Zucrose, Sorbit, Mannit, Stärke, Gum acacia, Calciumphosphat, Kokosbutter, Kakabutter, Alginate, Tragakanth, Celatine, Methylcellulose, Wasser usw. Falls die pharmazeutischen Präparate in Form von Dragées verabreicht werden, können als Überzugsmittel beispielsweise verwendet werden Äthylcelluloseacetatphthalat, niedrigviskose Acetylcelluloseacetat, verschiedene Wachse wie Paraffinwachs, Mineralwachs z.B. Montanwachs, pflanzliches Wachs wie Carnaubawachs oder Insektenwachs wie Schellackwachs. Das Überzugsmittel kann auch ein pflanzliches Harz oder sogar Fett sein. Solche Überzugsmittel können auch eine gewisse Menge an Weichmacher wie

Diocetylphthalat oder Diätylphthalat enthalten.

Wenn die pharmazeutischen Präparate gemäß der Erfindung als injizierbare Lösungen verabreicht werden, enthalten diese zweckmäßig noch ein schmerzstillendes Mittel wie Diäthylamino-dimethylazetanilidhydrochlorid.

Die pharmazeutischen Präparate gemäß der Erfindung haben die Eigenschaft, die Synthese der Mukopolysaccharide als fundamentale Bestandteile des Knorpels zu steigern, die Bindung des Schwefels im Knorpelgewebe und die Aufnahme des Kalziums im Knochengewebe zu verbessern. Daneben begünstigen sie die Viskosität und Abschneidung der Synovialflüssigkeit, welche auch als Gelenkschmiere wirksam ist. Sie wirken in jeder Weise auf die Pathophysiologie und Pathomorphologie der primären und - soweit wie möglich - auch der sekundären Arthrosen ein. Entzündungsvorgänge werden gehemmt.

Die Präparate gemäß der Erfindung beeinflussen somit alle regressiven und degenerativen Prozesse für Hartgewebe günstig. Darüber hinaus entwickeln sie schmerzstillende und entzündungshemmende Eigenschaften, welche sie auch zur Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen geeignet machen und dabei einen prophylaktischen Effekt gegenüber degenerativen Knorpelprozessen entwickeln. Es liegt in der Natur der Sache, daß nachhaltige Erfolge nur durch nachhaltige Therapie erreicht werden können. Deswegen ist eine genügend langdauernde Behandlung in ausreichender Dosierung Grundvoraussetzung für stabile Erfolge. Der Wirkungseintritt ist um so eher zu erwarten, je höher der Wirkstoffgehalt am Orte der Läsion ist.

Beispiel 1:

Dragée-Herstellung

Glukosaminhydrochlorid	150 mg
Diphenylbutazon	150 mg
Zuschlagstoffe für Kern	
Stearin	2,5 mg

-(

- 6 -

Talkum DAB 6	2,5 mg
Zuschlagstoffe für Dragéedecke	
Saccarum album	95 mg
Talkum DAB 6	60 mg
Calciumcarbonat DAB 6	30 mg
Gummi arabicum	8 mg
Schellack	2 mg
Dragée-Endgewicht	500 mg

Beispiel 2:

Dragée-Herstellung

Glukosaminhydrochlorid	150 mg
Indometazin	50 mg
Zuschlagstoffe für Kern	
Stearin	2,5 mg
Talkum DAB 6	2,5 mg
Zuschlagstoffe für Dragéedecke	
Saccharum album	95 mg
Talkum DAB 6	60 mg
Calciumcarbonat DAB 6	30 mg
Gummi arabicum	8 mg
Schellack	2 mg
Dragée-Endgewicht	400 mg

Beispiel 3:

Dragée-Herstellung

Glukosaminhydrochlorid	250 mg
Diphenylbutazon	50 mg
Natriumsulfat	35 mg
Natriumjodid	20 mg
Zuschlagstoffe für Kern	
Stearin	2,5 mg
Talkum DAB 6	2,5 mg
Zuschlagstoffe für Dragée-Decke	
Saccharum album	95 mg
Talkum DAB 6	60 mg

- 7 -

- 7 -

Calciumcarbonat DAB 6	30 mg
Gummi arabicum	8 mg
Schellack	2 mg
Dragée-Endgewicht	550 mg

Beispiel 4:

Dragée-Herstellung

Glukosaminhydrochlorid	250 mg
Indometazin	30 mg
Natriumsulfat	35 mg
Natriumjodid	20 mg
Zuschlagstoffe für Kern	
Stearin	2,5 mg
Talkum DAB 6	2,5 mg
Zuschlagstoffe für Dragée-Decke	
Saccharum album	95 mg
Talkum DAB 6	60 mg
Calciumcarbonat DAB 6	30 mg
Gummi arabicum	8 mg
Schellack	2 mg
Dragée-Endgewicht	555 mg

Beispiel 5:

Saft-Herstellung

Glukosaminhydrochlorid 30,0 g
 Salizylsäure 60,0 g
 werden in 5,5 Liter Aqua dest. gelöst und zum Kochen gebracht.
 Nach dem Erkalten werden hinzugefügt:

Sorbitol 70,1g	5060 ml
Äthylalkohol 15,6g	500 ml
Geschmackskorrigentien	50 mg
Die Lösung wird aufgefüllt a mit Aqua dest. auf 10 Liter	

Beispiel 6:

Suppositorien-Herstellung

Glukosaminhydrochlorid	200 g
Dimethylaminophenazon-sulfat	50 g
Kakaobutter	750 g

Das Glukosaminhydrochlorid und das Dimethylaminophenazonsulfat werden in die auf 45 °C erhitzte und geschmolzene Kakaobutter eingeführt, um eine glatte Suspension herzustellen. Das gut gerührte Gemisch wurde dann in Formen gegossen, von denen jede eine Größe von nominal 1 g hatte, um Suppositorien herzustellen.

Beispiel 7:

Injektionslösung-Herstellung

Wäßrige Lösung zur intramuskulären, intravenösen und intraartikulären Injektion.

Glukosaminhydrochlorid	200 mg
Diphenylbutazon	100 mg
Diäthylaminodimethylacetanilid-	
hydrochlorid	5 mg
auffüllen mit bidestilliertem Wasser auf	5 ml

Die Wirkstoffe werden in Wasser gelöst und die Lösung wird in eine Ampulle ^{ein}gefüllt. Die Ampulle wird durch Erhitzen in einem Autoklaven sterilisiert.

Patentansprüche :

Patentansprüche :

1. Pharmazeutische Präparate zur Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß sie als Wirkstoff
 - a) Glukosaminhydrochlorid
 - b) ein oder mehrere Antirheumatika mit unvermeidlichen zytotoxischen und/oder zellfunktionshemmenden Eigenschaften in Kombination enthalten, wobei das Molverhältnis zwischen Komponente a) und Komponente b) 1 : 10 bis 10 : 1 beträgt.
2. Pharmazeutische Präparate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente b) Diphenylbutazon, Monophenylbutazon, Oxyphenylbutazon, Indometazin, Pyrazolon und/oder Salicylsäure enthalten.
3. Pharmazeutische Präparate gemäß Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,1 g bis 0,5 g Komponente a) und 0,05 g bis 0,25 g Komponente b) enthalten.
4. Pharmazeutische Präparate gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Salze, insbesondere Sulfate und/oder Jodhydrate von insbesondere Alkalimetallen enthalten.
5. Pharmazeutische Präparate gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Sulfate und/oder Jodhydrate von organischen Basen, insbesondere mit anti-rheumatischer Wirksamkeit enthalten.

Dr.T/wo

51

Int. Cl.:

A 61 k, 27/14

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 30 h, 2/03

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2103 387

Aktenzeichen: P 21 03 387.4

Anmeldetag: 26. Januar 1971

Offenlegungstag: 17. August 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Pharmazeutische Präparate zur Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Johann G. W. Opfermann & Sohn, 5070 Bergisch-Gladbach

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Lauscher, Egon, Dr. med., 5300 Bonn

DT 2103387

47 588Anmelder : JOHANN G.W. OPFERMANN & SOHN

507 Bergisch-Gladbach, Hauptstrasse 1 - 9

Pharmazeutische Präparate zur Behandlung von
degenerativen Gelenkerkrankungen

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate zur Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen. Die pharmazeutischen Präparate gemäß der Erfindung sind dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff

- a) Glukosaminhydrochlorid
 - b) ein oder mehrere Antirheumatika mit unvermeidlichen zytotoxischen und/oder zellfunktionshemmenden Eigenschaften
- in Kombination enthalten, wobei das Molverhältnis zwischen Komponente a) und Komponente b) 1 : 10 bis 10 : 1 beträgt.

Glukosaminhydrochlorid ist bekannt. In der französischen Medizinalpatentschrift Nr. 2573 M sind auch Versuche mit Glukosaminhydrochlorid beschrieben. Gemäss diesen Versuchen kommt dem Glukosaminhydrochlorid eine auffallend geringe Wirkung auf Arthrose zu. Dagegen werden verhältnismäßig günstige Ergebnisse erzielt bei Verwendung von anderen Salzen des Glukosamins.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß pharmazeutische Präparate, die die oben definierte Kombination enthalten, außerordentlich günstige Wirkungen bei der Behandlung von Arthrosis und Arthritis entfalten; insbesondere besitzen die Präparate gemäss der Erfindung die folgenden Eigenschaften:

1. Die Toxizität der Antirheumatika, z.B. Phenylbutazon, wird signifikant verringert.

- 2 -

- 2 -

2. Die Mukopolysaccharidproduktion wird durch solche Kombinationen gesteigert, während die Antirheumatika allein, z.B. Phenylbutazon, die Funktion der Zellen hemmen.
3. Die analgetischen und antiphlogistischen Eigenschaften der in der Kombination enthaltenen Antirheumatika bleiben in vollem Umfang erhalten.
4. Die Progredienz degenerativer Gelenkerkrankungen im Sinne der Arthrosis wird gehemmt.

Dieses überraschende Ergebnis war insbesondere im Hinblick auf die in der französischen Medizinal-Patentschrift 2573 M beschriebenen Versuchsergebnisse nicht zu erwarten.

Ein weiterer erheblicher Vorteil gemäß der Erfindung besteht darin, daß das Glukosaminhydrochlorid leicht herstellbar und im Gegensatz zu anderen Salzen, insbesondere dem Sulfat und dem Hydrojodid nicht hygroskopisch ist. Die leichtere Herstellbarkeit ergibt sich dadurch, daß die anderen insbesondere vorgenannten Salze aus Glukosaminhydrochlorid hergestellt werden müssen, d.h. das Glukosaminhydrochlorid als Ausgangsprodukt dafür verwendet werden muß und naturgemäß ^{für} die Herstellung der anderen Salze ein weiterer Arbeitsgang erforderlich ist. Bei der Herstellung von pharmazeutischen Präparaten gemäß der vorliegenden Erfindung ist es naturgemäß von großem Vorteil, wenn die Komponenten, wie das Glukosaminhydrochlorid, nicht hygroskopisch sind. Es können damit leicht und ohne besondere Vorsorgemaßnahmen lagerfähige Präparate erhalten werden, was bei der bekannten Verwendung anderer Glukosaminsalze nicht möglich ist.

Die hygroskopischen Eigenschaften anderer Glukosaminsalze führen erfahrungsgemäß trotz Abdeckung des Tablettenkerns mit Schellack oder ähnlichen Substanzen zur langsamen Aufnahme von Luftfeuchtigkeit. Dies führt zum Erweichen des Tablettenkerns, was nachfolgend die Sprengung eventuell vorhandener Dragéedecken bewirkt.

- 3 -

Bevorzugt enthalten die pharmazeutischen Präparate gemäß der Erfindung als Komponente b) das Diphenylbutazon, Monophenylbutazon, Oxyphenylbutazon, Indometazin, Pyrazolon und/oder Salicylsäure.

Besonders günstige therapeutische Ergebnisse sind mit Präparaten erhalten worden, die als Einzeldosis 0,1 - 0,5 g der Komponente a) und 0,05 - 0,25 g der Komponente b) enthalten.

Neben den Wirkstoffen gemäß der Erfindung können die pharmazeutischen Präparate in üblicher Weise noch andere Wirkstoffe oder eine oder mehrere pharmazeutische Verdünnungsmittel oder Trägerstoffe für pharmazeutische Zubereitungen enthalten. Als weitere Wirkstoffe eignen sich gemäß der vorliegenden Erfindung insbesondere anorganische Salze, insbesondere Sulfate und/oder Jodide von Erdalkali- und/oder Alkalimetallen. Es können auch Salze, insbesondere Sulfate und/oder Jodhydrate von organischen Basen, insbesondere mit antirheumatischer Wirksamkeit zugefügt werden. Diese Kombination führt zu günstigen pharmakologischen Ergebnissen. Die gemeinsame Verwendung der Komponenten gemäß der Erfindung zusammen mit Salzen ist deshalb bevorzugt. Vorzugsweise werden pro Mol Glukosaminhydrochlorid etwa 0,1 bis 10 Äquivalente bezogen auf den anionischen Bestandteil an Salzen verwendet.

Die pharmazeutischen Präparate gemäß der Erfindung können oral, rektal oder parenteral verabreicht werden. Bevorzugt ist die Verabreichung in oraler Form, wobei die pharmazeutischen Präparate gemäß der Erfindung zweckmäßig als Dragées vorliegen. Wie bereits oben ausgeführt, haben diese Dragées nicht den Nachteil, daß sie hygroskopisch wären.

Je nach der Art der Verabreichung und der zu behandelnden Person wird jede Dosis in der Regel so hoch sein, daß die Komponente a), d.h. das Glukosaminhydrochlorid in der Dosis in einer Menge von 0,1 g bis 0,3 g vorliegt. Die Menge der Komponente b) ergibt sich dann aus den oben angegebenen Mengenver-

hältnis zwischen Komponente a) und Komponente b). Als Verabreichungsform kommen abgesehen von den oben bereits genannten Dragées beispielsweise auch Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Lösungen in Frage. Vorzugsweise werden die Präparate für diese Zwecke in sogenannten Dosiseinheitenformen verabreicht. Vorzugsweise enthält jede Dosiseinheit etwa 200 bis 750 mg und ganz besonders bevorzugt etwa 200 bis 500 mg.

Der Ausdruck "Dosiseinheit" bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung eine physikalische bestimmte Einheit, die eine Einzelmeng an aktivem Bestandteil in Mischung mit einem pharmazeutischen Verbindungsmittel hierfür oder in Gemeinschaft mit einem pharmazeutischen Träger enthält. Dabei ist die Menge an aktivem Bestandteil derart, daß eine oder mehrere Einheiten normalerweise für eine einzige therapeutische Verabreichung benötigt werden, oder daß im Falle von zerteilbaren Einheiten wie gekerbten Tabletten mindestens ein Teil wie die Hälfte oder ein Viertel der teilbaren Einheit für eine einzelne therapeutische Verabreichung benötigt wird.

Ein Träger, der als Vehikel, Excipiens oder Verdünnungsmittel für den aktiven therapeutischen Bestandteil dient, kann ein fester, halbfester oder flüssiger Stoff sein. Einige Beispiele für Trägerstoffe, die für die pharmazeutischen Präparate gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind Laktose, Dextrose, Zucrose, Sorbit, Mannit, Stärke, Gum acacia, Calciumphosphat, kokosbutter, Kakabutter, Alginate, Tragakanth, Celatine, Methylcellulose, Wasser usw. Falls die pharmazeutischen Präparate in Form von Dragées verabreicht werden, können als Überzugsmittel beispielsweise verwendet werden Äthylcelluloseacetatphthalat, niedrigviskose Acetylcelluloseacetat, verschiedene Wachse wie Paraffinwachs, Mineralwachs z.B. Montanwachs, pflanzliches Wachs wie Carnaubawachs oder Insektenwachs wie Schellackwachs. Das Überzugsmittel kann auch ein pflanzlicher Harz oder sogar Zucker sein. Solche Überzugsmittel können auch eine gewisse Menge an Weichmacher wie

Diöctylphthalat oder Diätylphthalat enthalten.

Wenn die pharmazeutischen Präparate gemäß der Erfindung als injizierbare Lösungen verabreicht werden, enthalten diese zweckmäßig noch ein schmerzstillendes Mittel wie Diäthylamino-dimethylazetanilidhydrochlorid.

Die pharmazeutischen Präparate gemäß der Erfindung haben die Eigenschaft, die Synthese der Mukopolysaccharide als fundamentale Bestandteile des Knorpels zu steigern, die Bindung des Schwefels im Knorpelgewebe und die Aufnahme des Kalziums im Knochengewebe zu verbessern. Daneben begünstigen sie die Viskosität und Abschneidung der Synovialflüssigkeit, welche auch als Gelenkschmiere wirksam ist. Sie wirken in jeder Weise auf die Pathophysiologie und Pathomorphologie der primären und - soweit wie möglich - auch der sekundären Arthrosen ein. Entzündungsvorgänge werden gehemmt.

Die Präparate gemäß der Erfindung beeinflussen somit alle regressiven und degenerativen Prozesse für Hartgewebe günstig. Darüber hinaus entwickeln sie schmerzstillende und entzündungshemmende Eigenschaften, welche sie auch zur Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen geeignet machen und dabei einen prophylaktischen Effekt gegenüber degenerativen Knorpelprozessen entwickeln. Es liegt in der Natur der Sache, daß nachhaltige Erfolge nur durch nachhaltige Therapie erreicht werden können. Deswegen ist eine genügend langdauernde Behandlung in ausreichender Dosierung Grundvoraussetzung für stabile Erfolge. Der Wirkungseintritt ist um so eher zu erwarten, je höher der Wirkstoffgehalt am Orte der Läsion ist.

Beispiel 1:

Dragée-Herstellung

Glukosaminhydrochlorid	150 mg
Diphenylbutazon	150 mg
Zuschlagstoffe für Kern	
Stearin	2,5 mg

-6-

- 6 -

Talkum DAB 6	2,5 mg
Zuschlagstoffe für Dragéedecke	
Saccarum album	95 mg
Talkum DAB 6	60 mg
Calciumcarbonat DAB 6	30 mg
Gummi arabicum	8 mg
Schellack	2 mg
Dragée-Endgewicht	500 mg

Beispiel 2:

Dragée-Herstellung

Glukosaminhydrochlorid	150 mg
Indometazin	50 mg
Zuschlagstoffe für Kern	
Stearin	2,5 mg
Talkum DAB 6	2,5 mg
Zuschlagstoffe für Dragéedecke	
Saccharum album	95 mg
Talkum DAB 6	60 mg
Calciumcarbonat DAB 6	30 mg
Gummi arabicum	8 mg
Schellack	2 mg
Dragée-Endgewicht	400 mg

Beispiel 3:

Dragée-Herstellung

Glukosaminhydrochlorid	250 mg
Diphenylbutazon	50 mg
Natriumsulfat	35 mg
Natriumjodid	20 mg
Zuschlagstoffe für Kern	
Stearin	2,5 mg
Talkum DAB 6	2,5 mg
Zuschlagstoffe für Dragée-Decke	
Saccharum album	95 mg
Talkum DAB 6	60 mg

- 7 -

- 7 -

Calciumcarbonat DAB 6	30 mg
Gummi arabicum	8 mg
Schellack	2 mg
Dragée-Endgewicht	550 mg

Beispiel 4:

Dragée-Herstellung

Glukosaminhydrochlorid	250 mg
Indometazin	30 mg
Natriumsulfat	35 mg
Natriumjodid	20 mg
Zuschlagstoffe für Kern	
Stearin	2,5 mg
Talkum DAB 6	2,5 mg
Zuschlagstoffe für Dragée-Decke	
Saccharum album	95 mg
Talkum DAB 6	60 mg
Calciumcarbonat DAB 6	30 mg
Gummi arabicum	8 mg
Schellack	2 mg
Dragée-Endgewicht	555 mg

Beispiel 5:

Saft-Herstellung

Glukosaminhydrochlorid 30,0 g
 Salizylsäure 60,0 g
 werden in 5,5 Liter Aqua dest. gelöst und zum Kochen gebracht.
 Nach dem Erkalten werden hinzugefügt:

Sorbitol 70%ig	5060 ml
Äthylalkohol 95%ig	500 ml
Geschmackskorrigentien	50 mg
Die Lösung wird aufgefüllt mit Aqua dest. auf 10 Liter	

Beispiel 6:

Suppositorien-Herstellung

Glukosaminhydrochlorid	200 g
Dimethylaminophenazon-sulfat	50 g
Kakaobutter	750 g

Das Glukosaminhydrochlorid und das Dimethylaminophenazonsulfat werden in die auf 45 °C erhitzte und geschmolzene Kakaobutter eingeführt, um eine glatte Suspension herzustellen. Das gut gerührte Gemisch wurde dann in Formen gegossen, von denen jede eine Größe von nominal 1 g hatte, um Suppositorien herzustellen.

Beispiel 7:

Injektionslösung-Herstellung

Wäßrige Lösung zur intramuskulären, intravenösen und intraartikulären Injektion.

Glukosaminhydrochlorid	200 mg
Diphenylbutazon	100 mg
Diäthylaminodimethylacetanilid-	
hydrochlorid	5 mg
auffüllen mit bidestilliertem Wasser auf	5 ml

Die Wirkstoffe werden in Wasser gelöst und die Lösung wird in eine Ampulle ^{ein-}gefüllt. Die Ampulle wird durch Erhitzen in einem Autoklaven sterilisiert.

Patentansprüche :

Patentansprüche :

1. Pharmazeutische Präparate zur Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß sie als Wirkstoff
 - a) Glukosaminhydrochlorid
 - b) ein oder mehrere Antirheumatika mit unvermeidlichen zytotoxischen und/oder zellfunktionshemmenden Eigenschaftenin Kombination enthalten, wobei das Molverhältnis zwischen Komponente a) und Komponente b) 1 : 10 bis 10 : 1 beträgt.
2. Pharmazeutische Präparate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komponente b) Diphenylbutazon, Monophenylbutazon, Oxyphenylbutazon, Indometazin, Pyrazolon und/oder Salicylsäure enthalten.
3. Pharmazeutische Präparate gemäß Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,1 g bis 0,5 g Komponente a) und 0,05 g bis 0,25 g Komponente b) enthalten.
4. Pharmazeutische Präparate gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Salze, insbesondere Sulfate und/oder Jodhydrate von insbesondere Alkalimetallen enthalten.
5. Pharmazeutische Präparate gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Sulfate und/oder Jodhydrate von organischen Basen, insbesondere mit anti-rheumatischer Wirksamkeit enthalten.

Dr.T/wo